

Bioekvivalens är en förutsättning för läkemedelsutbyte

Läkemedelspreparat som kan bytas ut sinsemellan måste vara bioekvivalenta, det vill säga biologiskt likvärdiga. Bioekvivalensen påvisas i en klinisk studie där upptagningen av synonympreparatet och originalpreparatet jämförs. I praktiken är skillnaderna små och påverkar inte synonympreparatets effekt.

Vid läkemedelsutbyte kan läkemedlet som läkaren ordinerat bytas på apoteket till ett annat preparat som innehåller samma verksamma ämne. Preparat som klassificeras som sinsemellan utbytbara innehåller samma mängd av samma verksamma ämne. Dessutom frigör preparaten läkemedelssubstansen på liknande sätt. Preparaten ska också vara bioekvivalenta, alltså biologiskt likvärdiga. På det sättet garanteras att preparaten är lika effektiva och trygga.

Utbytbarheten påvisas genom en klinisk studie

Bioekvivalensen påvisas genom en klinisk studie, där generikans, alltså synonympreparatets, upptagningsegenskaper jämförs med originalpreparatets (referens) upptagningsegenskaper. Vid påvisandet av bioekvivalens måste man följa Europeiska läkemedelsmyndighetens instruktioner (Guideline on the investigation of bioequivalence).

Bioekvivalensstudierna görs vanligen på friska frivilliga försökspersoner. Preparaten ges oftast som engångsdos efter fasta. Vanligen har man två studiefaser, där försökspersonen under den ena får originalpreparatet och under den andra det generiska preparatet. Studiefaserna är randomiserade.

Efter intagandet av läkemedlet tas täta prover på försökspersonen vid bestämda tidpunkter. Läkemedelskoncentrationen mäts vanligen ur plasman.

Studieförhållandena ska vara standardiserade bland annat i fråga om mat, dryck och ansträngning, så att man kan eliminera andra faktorer som påverkan när man bedömer hur läkemedelssubstansen upptas från preparatet. Därför är också användningen av andra läkemedel begränsad under studien.

För preparat som snabbt frigör det verksamma ämnet, såsom filmdragerade tabletter och kapslar, räcker vanligen en bioekvivalensstudie under fasteförhållanden. Men för entero- och depotpreparat måste bioekvivalensen oftast undersökas med en engångsdos både efter fasta och tillsammans med föda. För depotpreparat krävs dessutom en studie med flera doser (Note for guidance on modified release oral and transdermal dosage forms).

Också bioekvivalensstudierna för läkemedel som doseras på huden i plåster följer noggranna direktiv. För orala lösningar krävs vanligen inte bioekvivalensstudier, om inte någotdera preparatet innehåller hjälpämnen som kan tänkas påverka upptagningen av det verksamma ämnet (t.ex. sorbitol).

Läkemedelspreparatets skillnader syns i upptagningen av läkemedelssubstansen

I bioekvivalensstudien jämförs två olika läkemedelspreparats upptagningsegenskaper med varandra. Parametrar som beskriver läkemedelssubstansens upptagning från preparatet är AUC, det vill säga arean under tid/koncentrationskurvan, samt C_{max}, alltså maximala koncentrationen. AUC beskriver hur mycket av läkemedelssubstansen som upptas ur preparatet och C_{max} hur snabbt upptagningen sker.

Bioekvivalensen baserar sig på upptagningen av modersubstansen

Påvisandet av bioekvivalens ska basera sig på modersubstansen (parent compound), även om modersubstansen i sin grundform är inaktiv. Avsikten med studien är att utreda om preparaten har skillnader och undersöka frigörandet och upptagningen av läkemedelssubstansen ur de olika preparaten. Skillnaderna i läkemedelspreparat framkommer just i upptagningen av modersubstansen och syns på AUC och C_{max}.

Eventuella skillnader i läkemedelspreparaten är svåra att konstatera utifrån koncentrationen av läkemedlets nedbrytningsprodukter (metaboliter), eftersom nedbrytningen påverkas av många faktorer, bland annat enzymer och tarmens bakterieflora. Standardisering av dessa faktorer i undersökningsförhållanden är svårt. Även om metaboliten är aktiv kan inte bioekvivalensen fastslås på basen av den, annat än i undantagsfall. Sådana är bland annat om modersubstansen har väldigt kort halveringstid eller bioanalytiken är svår.

Kriterier för påvisande av bioekvivalens

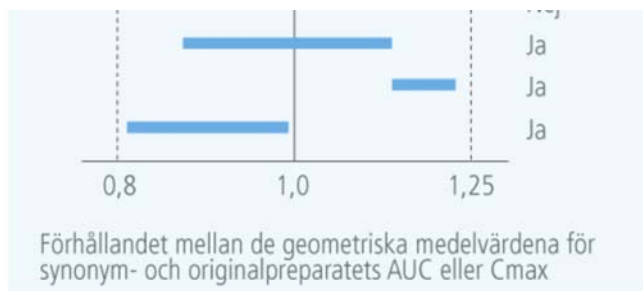
Synonympreparatets bioekvivalens påvisas genom statistiska metoder. I variansanalysen (ANOVA-test) förändras AUC- och C_{max}-värdena logaritmiskt och preparatets likvärdighet granskas genom att analysera förhållandet mellan preparatets parametrars geometriska medelvärden.

Synonympreparatet är likvärdigt med originalpreparatet om de 90-procentiga konfidensintervallen för den upptagna läkemedelssubstansens helhetsmängd (AUC) och maximala koncentration (C_{max}) ligger inom acceptansgränserna 80,00 % och 125,00 % (figur 1). Då betraktas preparaten som kliniskt likvärdiga. Metoden motsvarar två envägstest på 5 % signifikansnivå. Eftersom koncentrationens och responsens förhållande inte är lineärt, betyder 20 % skillnad i koncentrationen inte 20 % skillnad i responsen, vilket en del ibland felaktigt trott.

Om det finns flera olika styrkor av preparatet kan man godkänna att bioekvivalensstudien görs på bara en styrka. Den genomförda studiens resultat kan då generaliseras på de andra styrkorna, förutsatt att kriterierna i EMA:s anvisningar om befrielse från bioekvivalensstudie uppfylls.

Figur 1. Påvisande av bioekvivalens genom 90 % konfidensintervall för AUC och C_{max}. De 90-procentiga konfidensintervallen för AUC:s och C_{max} geometriska medelvärden måste ligga inom acceptansgränserna 80,00 % och 125,00 %.





Utbytbara preparat

Listan över sinsemellan utbytbara läkemedelspreparat görs upp och upprätthålls av Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Listan publiceras fyra gånger per år på Fimeas webbsidor.

På grund av farmakologiska och kliniska orsaker har vissa läkemedel inte tagits med i läkemedelsutbytet, bland annat hjärtglykosider, de flesta läkemedel mot rytmrubbningar samt varfarin. Preparat som är avsedda endast för sjukhusbruk omfattas inte heller av läkemedelsutbytet.

Läkemedelsutbytet började i vårt land för nästan tio år sedan och det har dämpat ökningen av läkemedelsutgifterna och ökat priskonkurrensen. Generika har visat sig lika högklassiga och trygga som originalläkemedlen. Det är sällan motiverat att förbjuda läkemedelsutbyte av vetenskapliga (medicinska) skäl.

Saila Antila
Provisor, FaD
Specialforskarer, Fimea

[Takaisin](#)

LITTERATUR

Guideline on the investigation of bioequivalence (CHMP/QWP/EWP/1401/98 Rev 1). www.ema.europa.eu.

Note for guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: Section II (Pharmacokinetic and Clinical evaluation) (CHMP/EWP/280/96 Corr*). www.ema.europa.eu.